Münster. 1933. No 106 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch die Alkaloide Akonit, Erythrophlein und Spartein.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster/Westf.

vorgelegt von

Liselotte Zimmermann
(Zahnärztin)
aus Wernigerode am Harz.

1933
Druck- und Verlagsanstalt Oswald Arnold, Cottbus.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. von Seily.
Referent: Privatdozent Dr. Haarmann.
Korreferent: Prof. Dr. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch die Alkaloide Akonit, Erythrophlein und Spartein.

Einleitung.

Die vorliegende Arbeit soll eine Ergänzung der Untersuchungen von Haarmann und Stratmann sein, in denen die Einwirkung der drei Alkaloide Akonit, Erythrophlein und Spartein, deren Herzgiftigkeit mit der Digitaliswirkung Aehnlichkeit hat, aber doch diese drei Stoffe als besondere Gruppe mit spezifischer Herzwirkung erkennen läßt, auf die Milchsäurebildung aus Kohlehydraten und das anaerobe Verschwinden der Milchsäure bei Anwesenheit der Alkaloide verfolgt wurde. Da sich bei den Untersuchungen Haarmanns herausgestellt hat, daß alle drei Alkaloide den Gewebsstoffwechsel stark beeinflussen, war es zu ihrer Ergänzung erforderlich, auch ihre Einwirkung auf möglichst viele Teilvorgänge des Zellstoffwechsels mit den Methoden zu untersuchen, die z. Zt. im hiesigen Pharmakologischen Institut dafür benutzt werden. Neben den Untersuchungen des Sauerstoffverbrauchs, die später erfolgen sollen, sind es vor allem die Dehydrierungsreaktionen, die häufig der Angriffspunkt von Giftwirkungen sind. Als ihr Maß wird die Thunberg'sche Methode der Methylenblauentfärbung angewandt. Mit dieser Versuchsanordnung sind die folgenden Untersuchungen ausgeführt.

Untersucht wurden Akonit. nitric., Erythrophlein. sulfuric. und Spartein. sulfuric. Die Konzentrationen dieser Verbindungen in den Versuchen ist in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsserie wurde geprüft, in welcher Weise die drei Alkaloide auf die Gesamtheit der Gewebsdehydrasen einwirken, die den Wasserstoff der Donatorsubstanzen im Gewebe aktivieren. Beim Akonit und Spartein kommen bei den von uns verwandten Konzentrationen nur Hemmungswirkungen zur Beobachtung, bei Spartein allerdings nur bei

den höchsten Konzentrationen von 10^{-3}. Erythroplein verhält sich anders. Es bewirkt bereits bei den starken Verdünnungen von 10^{-9} eine Beschleunigung der Dehydrierungsvorgänge. Das Optimum der Förderung liegt in zwei von drei Fällen bei 10^{-7}, in einem dritten Fall bei 10^{-9}. Mit ansteigender Konzentration nimmt dann die Förderungswirkung wieder ab, ohne daß es zu einer Hemmung der Methylenblauentfärbung kommt. Das Erythrophlein unterscheidet sich in seinem Wirkungstypus also grundsätzlich vom Akonit und Spartein.

Tabelle I (ohne Zusatz).

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit		Erythrophlein			Spartein		
Kontrollversuch	20	18	24	35	38	20	31	24
$0{,}25.10^{-10}$	25	18	24	—	38	20	31	24
$0{,}25.10^{-9}$	25	18	18	30	35	20	31	24
$0{,}25.10^{-8}$	25	18	16	30	38	20	31	24
$0{,}25.10^{-7}$	25	19	15	28	33	22	31	24
$0{,}25.10^{-6}$	25	22	16	30	38	22	31	25
$0{,}25.10^{-5}$	25	22	16	30	38	22	31	24
$0{,}25.10^{-4}$	20	28	19	33	38	20	32	25
$0{,}25.10^{-3}$	30	28	19	33	41	35	32	27
$0{,}25.10^{-2}$	—	—		—	—	35	37	—
Versuchstier:	M	K	M	K	K	F	M	M

M = Meerschweinchen
K = Kaninchen
F = Frosch

Versuchsserie II.

Zusatz von Laktat zu den Versuchsansätzen verändert den Ausfall der Methylenblauentfärbung. Im Wirkungsbilde entsprechen sich hier bei der Dehydrierung der Milchsäure die drei Alkaloide mit geringfügigen Abweichungen. Bei allen drei Stoffen finden sich Verdünnungsgrade, bei denen die Milchsäuredehydrierung wenn auch nur in geringem Umfang angeregt wird. Im großen Ganzen sind die untersuchten Alkaloide bei den schwachen und mittleren Konzentrationen ohne Einwirkung. In höheren Gaben von 10^{-3} ist besonders bei Spartein und Erythrophlein eine Hemmung des Milchsäureabbaues feststellbar.

Tabelle II (Laktat)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit			Erythrophlein					Spartein				
Kontrollvers.	27	21	18	20	19	32	20	16	20	18	20	22	18
$0,25.10^{-10}$	27	21	18	19	19	22	20	16	20	16	23	21	20
$0,25.10^{-9}$	27	19	18	21	20	22	20	16	20	16	22	21	10
$0,25.10^{-8}$	27	19	16	22	22	22	19	16	18	16	20	21	18
$0,25.10^{-7}$	37	19	20	—	22	21	14	16	16	16	20	20	18
$0,25.10^{-6}$	27	23	20	21	23	21	20	16	20	17	20	20	19
$0,25.10^{-5}$	27	23	20	50	22	21	20	16	20	18	20	26	19
$0,25.10^{-4}$	27	23	20	22	22	19	—	19	—	—	22	26	19
$0,25.10^{-3}$	—	23	10	22	28	29	27	28	—	—	23	29	22
$0,25.10^{-2}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	26	32	25
Versuchstier:	K	K	M	K	K	K	M	M	F	F	K	K	K

M = Meerschweinchen
K = Kaninchen
F = Frosch

Versuchsserie III.

Das wichtigste energiespendende Kohlehydrat im Skelettmuskel ist das Glykogen. Die Frage nach der Beeinflussung des Glykogenabbaues verdient deshalb einer besonderen Beachtung. Die Versuchsergebnisse, die in Tabelle III zusammengefaßt sind, zeigen einheitlich, daß der Erythropbleineffekt in einer Hemmung der Glykogenverwertung zu suchen ist. Diese Hemmungswirkung muß offenbar bei den Spaltungsreaktionen zu suchen sein, die der Bildung dehydrierbarer Abbauprodukte aus Glykogen vorausgehen müssen, denn wie die erste Versuchsreihe gezeigt hat, wird die Gesamtheit der Dehydrierungen durch Erythrophlein beschleunigt. Akonit läßt den Glykogenabbau unbeeinflußt. Desgleichen im Allgemeinen auch das Spartein. In einem von vier Versuchen findet sich beim Spartein mit ansteigender Konzentration eine zunehmende Verbesserung des Glykogenabbaues. Das Optimum liegt in diesem Fall bei einer Konzentration von 10^{-5}. Die Versuche zeigen, daß die Muskulatur von verschiedenen artgleichen Tieren Giften gegenüber eine verschiedene Empfindlichkeit besitzen.

Tabelle III (Glykogen).

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit		Erythrophlein						Spartein			
Kontrollvers.	17	18	36	15	35	25	24	20	25	22	42	24
$0{,}25.10^{-10}$	17	18	36	—	35	25	24	22	25	22	44	24
$0{,}25.10^{-9}$	17	17	36	17	35	25	26	22	27	21	39	24
$0{,}25.10^{-8}$	16	18	36	17	—	29	26	24	26	23	37	24
$0{,}25.10^{-7}$	15	17	36	18	35	29	26	24	26	23	37	24
$0{,}25.10^{-6}$	19	19	36	18	35	29	26	24	26	23	35	23
$0{,}25.10^{-5}$	19	19	36	—	35	33	26	24	27	21	33	26
$0{,}25.10^{-4}$	17	18	38	19	42	33	26	24	27	—	39	25
$0{,}25.10^{-3}$	—	19	38	25	42	37	30	30	27	26	41	26
Versuchstier:	K	M	M	M	K	K	F	F	M	M	M	K

M = Meerschweinchen
K = Kaninchen
F = Frosch

Versuchsserie IV.

Beim Abbau der Glukose müssen wir zwei Fälle unterscheiden, je nachdem Phosphat zum Abbau benötigt wird oder nicht. In den folgenden Versuchen wurde zunächst erst der Abbaumechanismus der Glukose geprüft, bei dem die Spaltung über die Kohlenhydratphosphorsäureester geht. Die drei Alkaloide greifen den Mechanismus der fermentativen Abbauvorgänge der Glukose in ganz verschiedener Stärke an. Das Akonit und Spartein sind im Allgemeinen ohne Einfluß. In einzelnen Fällen aktiviert Akonit und Spartein in den stärkeren Verdünnungsgraden von 10^{-9} bis 10^{-8} den Glukoseabbau. Die Hemmungswirkung bei den höheren Konzentrationen von 10^{-3} ist lediglich in einzelnen Fällen stärker entwickelt. Beim Erythrophlein überwiegt bei den schwachen und mittleren Konzentrationen die Anregung der Methylenblaureaktion. Der Förderungseffekt ist bei zwei von fünf Versuchen sehr stark, besonders in Versuch 2, wo das Dehydrierungsvermögen auf das Zweieinhalbfache gegenüber dem Kontrollversuch gestiegen ist. Die optimale Konzentration ist hier 10^{-4}. Die Erythrophleinkurve zeigt hier also einen zweiphasischen Verlauf. Diese Kurvenform dürfen wir wohl bei allen Erythrophleinversuchen annehmen, wenn auch nicht in jedem Falle beide Phasen zur Beobachtung kommen, weil die von uns angewandte Grenz-

konzentration von 10^{-10} noch zu stark ist. Das zeigt sich auch durch den Ausfall der bei Verwendung der höchsten Erythrophleinkonzentrationen erzielten Ergebnisse. In zwei von fünf Versuchen sieht man eine Beschleunigung der Methylenblauentfärbung, in zwei weiteren Versuchen bereits eine starke Hemmung, während der fünfte Versuch dem Kontrollversuch entspricht.

Tabelle IV (Glukose)

Herz

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit				Erythrophlein					Spartein					
Kontrollvers.	19	23	16	15	85	35	29	41	16	10	42	28	33	22	26
$0,25.10^{-10}$	19	23	16	15	80	30	—	41	16	9	43	30	—	22	—
$0,25.10^{-9}$	19	18	16	15	75	30	29	40	16	10	46	30	35	22	18
$0,25.10^{-8}$	17	23	16	15	75	30	—	40	16	14	46	33	35	25	26
$0,25.10^{-7}$	24	23	16	12	75	30	38	42	16	17	46	33	35	25	26
$0,25.10^{-6}$	24	23	16	15	75	30	38	42	15	18	46	29	35	26	26
$0,25.10^{-5}$	—	23	18	—	75	17	40	42	16	—	46	29	32	25	28
$0,25.10^{-4}$	29	23	18	17	62	14	45	42	17	18	40	—	33	22	28
$0,25.10^{-3}$	39	25	20	21	75	24	50	55	15	22	40	29	33	22	28
$0,25.10^{-2}$	—	—	—	—	75	—	—	—	—	32	—	—	—	—	—
Versuchstier:	R	R	R	R	K	K	H	K	R	K	H	K	K	R	R

R = Rind
K = Kaninchen
H = Hund

Versuchsserie V.

Bei der Hirnglykolyse ist bekanntlich im Gegensatz zur Herzglykolyse Phosphat entbehrlich. Es handelt sich also um einen ganz anderen Abbauweg der Glukose, der, wie andere experimentelle Erfahrungen gezeigt haben, auch Giften gegenüber sich völlig anders verhalten kann wie der erst besprochene. Die Versuche, in Tabelle V zusammengefaßt, zeigen einheitlich, daß die Hirnglykolyse den untersuchten Alkaloiden gegenüber unempfindlich ist. Auf gelegentliche Hemmungen bei den stärksten Konzentrationen möchten wir kein Gewicht legen. Auch hier läßt sich also aus der verschiedenen Empfindlichkeit den drei Giften gegenüber zeigen, daß die Organe, als deren Beispiele die Herzmuskulatur und Hirngewebe untersucht wurden, die Glukoseverwertung auf zwei verschiedenen Wegen vornehmen.

Tabelle V (Glukose)
Hirn
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit		Erythrophlein		Spartein				
Kontrollvers.	24	24	25	30	15	17	19	24	16
$0{,}25.10^{-10}$	24	24	25	30	14	17	18	24	16
$0{,}25.10^{-9}$	24	24	25	—	15	18	18	23	16
$0{,}25.10^{-8}$	24	24	25	30	15	19	19	23	15
$0{,}25.10^{-7}$	24	24	25	30	13	19	19	22	16
$0{,}25.10^{-6}$	24	24	25	30	16	19	18	22	17
$0{,}25.10^{-5}$	24	24	25	30	15	20	18	22	16
$0{,}25.10^{-4}$	24	24	30	31	16	20	20	23	17
$0{,}25.10^{-3}$	24	24	30	30	19	22	—	23	16
Versuchstier:	Kalb		Kalb		K	K	K	K	R

K = Kaninchen
R = Rind

Versuchsserie VI.

Im Allgemeinen sind die Gewebsdehydrasen gegen Auswaschen mit Wasser sehr labil. Sie gehen dabei ins Waschwasser über und sind darin nicht mehr wirksam. Fest am Gewebe haften unter anderem die Dehydrasen, die den Abbau der Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure im Gewebe leiten. Die Bernsteinsäuredehydrase beweist sich dabei Giftwirkungen gegenüber in den meisten Fällen als sehr wenig zugänglich. Das ist auch für die von uns angewandten Alkaloide der Fall.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)
Muskel
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit		Erythrophlein		Spartein	
Kontrollvers.	19	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{-10}$	—	57	—	32	35	34
$0{,}25.10^{-9}$	17	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{-8}$	17	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{-7}$	—	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{-6}$	16	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{5}$	16	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{-4}$	16	57	35	32	35	34
$0{,}25.10^{-3}$	16	57	35	32	35	34
Versuchstier:	Kaninchen					

Versuchsserie VII.

Das hexosediphosphatabbauende Fermentsystem reagiert auf Gifte wesentlich leichter. Das ist auch weiter nicht verwunderlich, da hier eine ganze Reihe von Einzelreaktionen durchlaufen werden müssen, ehe überhaupt eine Dehydrierung einsetzen kann. Das Hexosediphosphatmolekül wird dabei weitgehend verändert. Durch anaerobe Spaltungvorgänge wird das Hexosemolekül in zwei Moleküle Triosen gesprengt. Hierbei entsteht unter Freiwerden von anorganischem Phosphat Methylglyoxal CH_3 . CO . CHO . Beim Methylglyoxal beginnt die eigentliche Dehydrierung des Hexosemoleküls. Das Dehydrierungsprodukt ist die Brenztraubensäure. Der Angriffspunkt von Giften kann mithin entweder in der anaeroben Phase des Hexosediphosphatabbaus liegen oder erst bei den Dehydrierungsvorgängen der Spaltprodukte einsetzen. Eine Giftwirkung beim Abbau der Bernsteinsäure dagegen muß lediglich an der Bernsteinsäuredehydrase, der Succinodehydrase nach Wieland bezw. der Bernsteinsäurehydrogenotransportase nach Thunberg einsetzen. Beim Abbau sind also eine Reihe von Teilvorgängen erforderlich an deren jeden spezifische Giftwirkungen einsetzen können, die dann den Gesamtverlauf beeinflussen müssen. Die Versuche, in Tabelle VII zusammengestellt, zeigen, daß Spartein auf die Verwertung von Hexosediphosphat im Skelettmuskel durch Dehydrierung ohne Einwirkung ist. Akonit und Erytrophlein beschleunigen in gewissen Konzentrationen den Abbau in geringem Umfang und zwar nur bei Verwendung von mittleren Konzentrationen. Im Allgemeinen sind die Einwirkungen aber nur sehr gering.

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure)
Muskel
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit			Erythrophlein		Spartein		
Kontrollvers.	36	29	27	47	41	33	24	19
$0{,}25.10^{-10}$	36	—	30	45	40	35	24	19
$0{,}25.19^{-9}$	36	29	30	41	38	35	24	19
$0{,}25.10^{-8}$	34	28	26	45	38	37	24	19
$0{,}25.10^{-7}$	35	28	27	45	38	35	24	19
$0{,}25.10^{-6}$	35	26	24	45	38	35	24	19
$0{,}25.10^{-5}$	39	30	26	45	38	35	24	19
$0{,}25.10^{-4}$	37	28	30	45	42	35	24	19
$0{,}25.20^{-3}$	37	28	—	50	45	35	24	19
Versuchstier:	Kaninchen			Hund		Kaninchen		

Versuchsserie VIII.

Auch die Beeinflussung des Abbaus von Glyzerinphosphat zeigt keine Besonderheiten. Erythrophlein bewirkt bei den mittleren Konzentrationen eine leichte Aktivierung der Methylenblauentfärbung. Höhere Gaben führen im Allgemeinen zu einer geringfügigen Verschlechterung der Abbaubedingungen von Glyzerinphosphat.

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure)
Muskel
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Akonit		Erythrophlein		Spartein	
Kontrollverf.	20	27	50	33	25	18
$0{,}25.10^{-10}$	18	27	50	32	25	18
$0{,}25.10^{-9}$	20	27	47	32	25	18
$0{,}25.10^{-8}$	20	26	47	30	25	18
$0{,}25.10^{-7}$	22	27	47	33	25	18
$0{,}25.10^{-6}$	26	30	55	33	25	18
$0{,}25.10^{-5}$	25	34	47	33	25	18
$0{,}25.10^{-4}$	24	32	49	35	30	18
$0{,}25.10^{-3}$	24	—	49	35	33	18
$0{,}25.10^{-2}$	—	—	52	—	—	—
Versuchstier:	Kaninchen		Hund		Kaninchen	

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von einigen Alkaloiden, von denen das Erythrophlein und das Spartein in der Herztherapie und das Akonit als Fiebermittel — durch seine starke Herzgiftigkeit bekannt — verwendet werden, auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe untersucht. Die drei Alkaloide zeigen jedes für sich ein besonderes Wirkungsbild. Am wirksamsten ist das Erythrophlein. Hervorzuheben ist, daß es den Abbau der Glukose im Herzmuskel, von Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat anregt, den Glykogenabbau im Skelettmuskel aber hemmt. Da die Glukose von Herzmuskel in erster Linie zur Energielieferung herangezogen wird, könnte die Wirkung des Erythrophlein auf die Herzaktion in einem verbesserten Glukoseabbau zu suchen sein. Erythrophlein unterscheidet sich also im Wirkungstypus durchaus von den Digitalisstoffen, zu denen es sonst im Allgemeinen gerechnet wird. Es zeigt sich also, daß durch die verschiedenartige Beeinflussung der intermediären Stoffwechselvorgänge sich Unterschiede im Wirkungstyp von

Arzneimitteln aufzeigen lassen, die sonst in die gleiche pharmakologische Gruppe gerechnet werden. Es ergibt sich von selbst, daß sich daraus möglicherweise die besonderen Indikationen für die Darreichung der einzelnen Stoffe werden erkennen lassen.

Das Spartein läßt die Dehydrierungsaktionen im Großen und Ganzen unbeeinflußt.

Auch das Akonit beeinflußt die untersuchten Teilvorgänge sehr wenig, während es entsprechend seiner Giftigkeit die Gesamtheit der natürlichen Dehydrierungsvorgänge wesentlich stärker hemmt als die beiden anderen Alkaloide. Für weitere Einzelheiten sei auf die Arbeit und die Uebersichtstabelle verwiesen.

Tabelle IX Uebersichtstabelle.

Donatorsubstanzen	Akonit			Erythrophlein			Spartein		
	Konzentration:								
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1) Gewebsdonatoren	—	—	——	O	+	O	O	O	—
2) Milchsäure	O	O	O	O	O	—	O	O	—
3) Glykogen	O	O	O	O	—	——	O	O	O
4) Glukose: Herz	+	O	—	O	+	—	O	O	O
5) Glukose: Hirn	O	O	O	O	O	O	O	O	—
6) Bernsteinsäure	O	O	O	O	O	O	O	O	O
7) Hexosediphosphors.	O	+	O	+	+	—	O	O	O
8) Glyzerinphosphors.	O	—	—	O	+	O	O	O	—

I = schwache Konzentration
II = mittlere Konzentration
III = starke Konzentration

O = ohne Einwirkung
\+ = leichte Förderung — = leichte Hemmung
++ = starke Förderung —— = starke Hemmung

Lebenslauf.

Am 29. 1. 1910 wurde ich in Bordesholm bei Kiel geboren. Ich besuchte dort zwei Jahre eine Privatschule und kam dann auf das Lyzeum zu Berlin-Lankwitz. Ostern 1929 machte ich an der Goetheschule in Berlin-Lichterfelde meine Reifeprüfung und studierte dann in Bonn und Münster Zahnheilkunde. Nachdem ich in Münster Juli 1930 mein Physikum bestanden hatte, studierte ich in Freiburg und wieder in Münster, wo ich im Dezember 1932 approbierte.